



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) DD (11) 240 818 A3

 4(51) C 07 C 109/02
 C 07 C 121/82
 C 07 C 103/10
 C 07 C 103/20

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WP C 07 C / 227 511 5

(22) 10.02.81

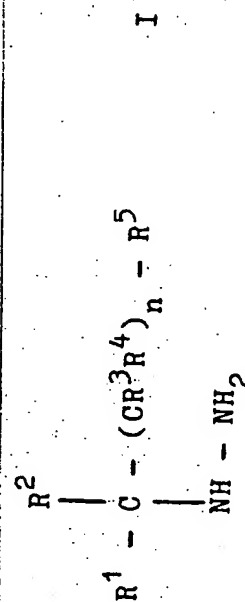
(45) 19.11.86

(71) siehe (72)

(72) Schmitz, Ernst, Prof. Dr. Dipl.-Chem., 1199 Berlin, Volkswohlstraße 115; Andreae, Siegfried, Dr. Dipl.-Chem.; Schramm, Siegfried, Dr. Dipl.-Chem.; Albert, Frank-Michael; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten durch N-Aminierung von Aminocarbonsäurederivaten

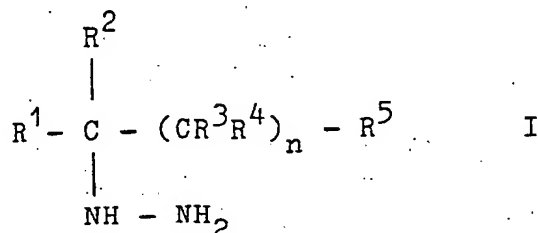
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten durch N-Aminierung von Aminocarbonsäurederivaten. Ziel der Erfindung ist es, durch ein neuartiges Verfahren zur N-Aminierung von leicht zugänglichen, N-ungeschützten Aminosäurederivaten in rationeller Arbeitsweise Hydrazinocarbonsäure herzustellen, wobei ein gegebenenfalls vorhandenes Asymmetriezentrum erhalten bleibt. Die Hydrazinocarbonsäurederivate der allgemeinen Formel I, in der R^1 bis R^4 = H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl; n = 0,1 bis 6; R^5 = $COOR^6$, CN, $CONH_2$; R^6 = H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten, werden hergestellt, indem aus durch Umsetzung eines Aminosäurederivates der allgemeinen Formel II und einem Oxaziridin der allgemeinen Formel III in einem Lösungsmittel bei Temperaturen von -20 bis $+200^\circ C$ erhaltenen Reaktionsgemischen die Zielprodukte I mittels wäßriger Mineralsäuren in salzartiger, gelöster Form gewonnen und durch Entfernen des Wassers und überschüssiger Mineralsäure und/oder durch Einstellen eines bestimmten pH-Bereiches in Substanz isoliert werden. Die Erfindung ist in der chemisch-pharmazeutischen Industrie einsetzbar. Formel I



BEST AVAILABLE COPY

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel



in der bedeuten:

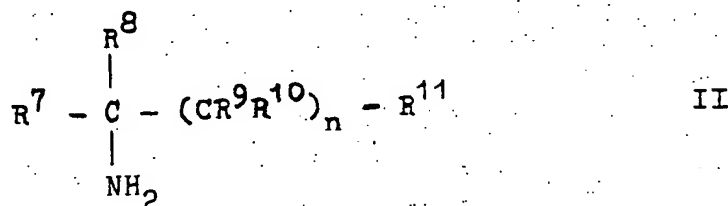
R^1 bis R^4 = H, Alkyl mit C_1 bis C_8 , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert, Aryl oder Aralkyl wie z. B. Phenyl, Benzyl, auch substituiert, z. B. durch Hydroxy-, Alkoxy-, Acyloxy-, Alkyl-, Alkoxyalkylidenoxy- und Alkylidendioxygruppen, vorzugsweise in 4- oder 3,4-Stellung

n = 0 für α -Hydrazinocarbonsäurederivate, 1 bis 6

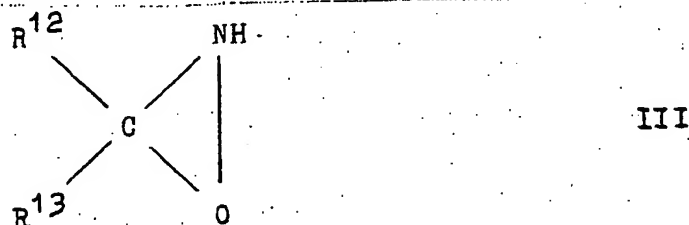
R^5 = COOR^6 , CN , CONH_2

R^6 = H, Alkyl mit C_1 bis C_{18} , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert, Aryl oder Aralkyl, gegebenenfalls substituiert, unter Verwendung von Oxaziridinen als Aminierungsreagenz,

gekennzeichnet dadurch, daß ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel



in der R^7 bis R^{10} bzw. R^{11} die für R^1 bzw. R^5 angegebene Bedeutung haben, jedoch nicht mit diesen identisch sein müssen, und mit der Ausnahme, daß R^{11} nicht COOH bedeuten soll, mit einem Oxaziridin der allgemeinen Formel



in der bedeuten:

R^{12} und R^{13} = H, Alkyl mit C_1 bis C_{18} , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert oder Glieder eines gemeinsamen Ringes,

in einem Lösungsmittel bei Temperaturen von -20 bis $+200^\circ\text{C}$ zur Reaktion gebracht und das Reaktionsgemisch anschließend mit wäßriger Mineralsäure versetzt wird.

- Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Oxaziridin 3,3-Pentamethylenoxaziridin III in der Bedeutung R^{12} und $\text{R}^{13} = -(\text{CH}_2)_5-$ eingesetzt wird.
- Verfahren nach Punkt 1 und 4, gekennzeichnet dadurch, daß 0,8 bis 2,0 mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,4 mol 3,3-Pentamethylenoxaziridin pro mol Aminosäurederivat II eingesetzt werden.
- Verfahren nach Punkt 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß als Lösungsmittel Toluol verwendet wird.
- Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß aus dem Reaktionsgemisch nach Zugabe der Mineralsäure Wasser und überschüssige Mineralsäure entfernt und das Rohprodukt in üblicher Weise aufgearbeitet wird.
- Verfahren nach Punkt 1 und 5, gekennzeichnet dadurch, daß die Behandlung mit Mineralsäure in Form einer Extraktion erfolgt, wobei als Mineralsäuren vorzugsweise wäßrige Halogenwasserstoffsäuren im Molverhältnis bezogen auf das eingesetzte Aminosäurederivat von 1,0:0,8 bis 7,0 eingesetzt werden.
- Verfahren nach Punkt 1, 5 und 6, gekennzeichnet dadurch, daß die wäßrig-mineralsauren Extrakte vor der Isolierung der Verbindungen I bei einem Druck bis 20 at, vorzugsweise bei Normaldruck, gegebenenfalls unter einem Schutzgas, einer Temperatur bis zu 160°C , vorzugsweise im Bereich von 80 bis 120°C , ausgesetzt werden.

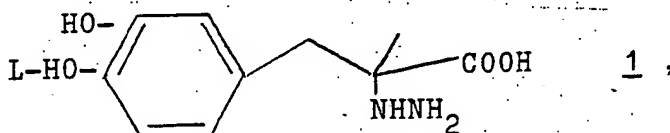
Anwendungsgebiet der Erfindung

Hydrazinocarbonsäuren und deren Derivate sind als Zwischenprodukte, z. B. für die Synthese von Peptidanalogen, bzw. als biologisch aktive Verbindungen von Interesse (W. Knobloch u. a., J. prakt. Chem., 36 [1967] 29) [1]. Zum Beispiel ist L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure ein wirksamer L-DOPA-Decarboxylaseinhibitor, der nicht die Blut-Hirn-Schranke durchtritt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

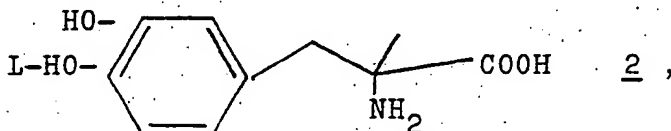
Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Hydrazinocarbonsäuren aus technisch zugänglichen Aminosäuren sparen die aufwendige Stufe eine Racemattrennung, wenn optisch aktive Ausgangsstoffe eingesetzt werden, und sind somit synthesesstrategisch den Totalsynthesen (z. B. Streckersynthese mit Hydrazin, Umsetzung von Halogen-carbonsäuren mit Hydrazin) überlegen. Bei den bisher beschriebenen oder in Betracht gezogenen Verfahren wird jedoch dieser Vorteil durch eine aufwendige Arbeitsweise oder ungenügende Selektivität der chemischen Reaktion erheblich gemindert.

Als ein typisches Beispiel dafür steht die Synthese von L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure 1



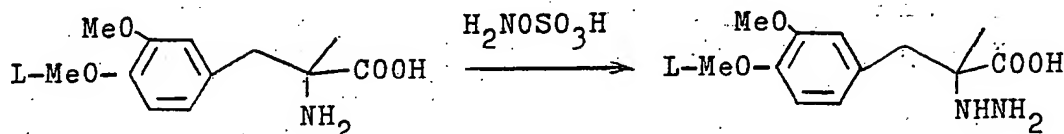
die eingehend untersucht wurde (S. Karady u. a., J. Org. Chem. 36 [1971] 946) [2], (wie [2] 1949) [3], (DD-PS 88091 vom 16. 12. 1970 und Analogpatente) [4].

Der potentielle Ausgangsstoff für eine N-Aminierung, L- α -Methyl-DOPA 2



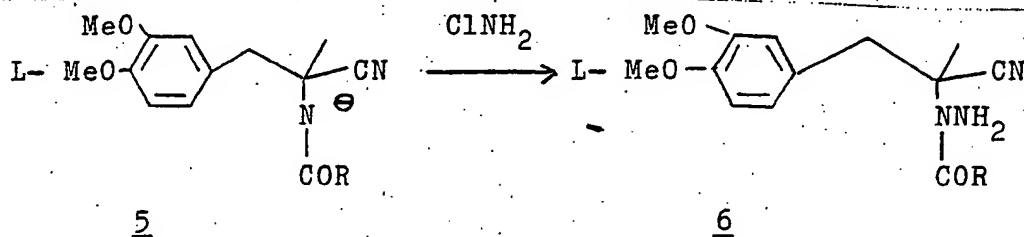
ein weltweit verwendetes Antihypertonikum, wird von mehreren Firmen im Tonnenmaßstab produziert. Ausführliche Angaben enthält die o. g. Literatur zu drei Verfahren, wobei 0-geschützte Vorstufen oder Derivate von 2 eingesetzt werden:

1. Umsetzung der 0,0-Dimethylvorstufe 3 mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure



Es wird ein Gemisch aus Ausgangsmaterial und Hydrazinoderivat erhalten, das nur sehr schwer (chromatographisch) trennbar ist. Die Autoren wandten sich von dieser, nach ihren eigenen Angaben „für große Maßstäbe unbrauchbaren Methode“ [3] ab.

2. Umsetzung des Anions 5 einer L- α -Methyl-DOPA-Vorstufe mit Chloramin

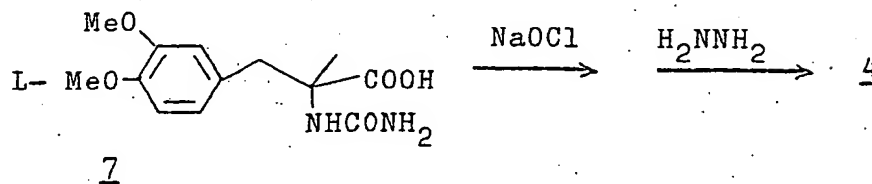


R = Me, Ph

Das Verfahren besitzt folgende Nachteile:

- aufwendige Erzeugung des Anions 5 (Acylschutzgruppe, Verwendung von NaH in DMSO)
- Handhabung von Chloramin
- lange Reaktionszeit (bis 12 Stunden)
- mäßige Ausbeute an Aminierungsprodukt 6, wobei auch unsere Untersuchungen die in [3] dargelegte Erkenntnis bestätigten, daß die Aminierung nicht vollständig gelingt und daß zum Erhalt eines von Ausgangsmaterial freien Präparates chromatographische Trennverfahren angewendet werden müssen.

3. Umsetzung der Hydrantoinensäure 7 mit Hypochlorit-Lösung und Hydrazin



Auch dieses Verfahren weist starke Nachteile auf:

- viele technologische Schritte
- niedrige Gesamtausbeute der Aminierung 2 \longrightarrow 4 (bis 35%), 3 \longrightarrow 4, (bis 46%, jeweils aus Angaben aus [3] und [4]), da auch die Einführung der N-Carbamoylgruppe nicht quantitativ gelingt
- umständliche Isolierung des Endproduktes, da färbende Abbauprodukte von 4 (3,4-Dimethoxyphenylaceton und Kondensationsprodukte) extraktiv entfernt werden müssen.

Weitere in [4] und Analogpatenten ohne Ausbeuteangaben genannte Methoden schließen sich auf Grund der aufwendigen (zahlreiche Stufen, lange Reaktionszeiten, kostspielige Reagenzien, Feuchtigkeitsausschluß) und oft risikoreichen Arbeitsweise (Verwendung von metallischem Natrium, Chloramin, Phosgen, N-Nitrosoverbindungen als Zwischenstufen) für eine rationelle technische Nutzung aus.

Die Fähigkeit von bestimmten Oxaziridinen, mit stark basischen, sekundären, aliphatischen Aminen unter Knüpfung einer N-N-Bindung zu reagieren, wurde kürzlich festgestellt (E. Schmitz u. a., J. prakt. Chem. 319 [1977] 195) [5].

Zum Beispiel konnte Morpholin mit Hilfe von 3,3-Pentamethylenoxaziridin zu 89% in N-Aminomorpholin überführt werden.

Andere Untersuchungen, z. B. mit aromatischen Aminen, zeigten jedoch, daß der Anwendungsbereich der Reaktion nicht allgemein vorhersehbar ist (E. Schmitz u. a., Liebigs Ann. Chem., 725 [1969] 1) [6]. Bei der Umsetzung mit Anilin konnten nur 22% d. Th. des Phenylhydrazons mit Benzaldehyd gefällt werden.

Von α -Aminosäurederivaten, wie z. B. den Estern, die in Nachbarschaft zur Aminogruppe noch eine elektronenziehende, desaktivierende Gruppierung enthalten, konnte demnach nicht erwartet werden, daß die ungeschützte (und auch nicht deprotonierte) Aminogruppe einer direkten Aminierung mit Hilfe von Oxaziridinen zugänglich ist.

Bezüglich des Einsatzes von Aminosäureestern mit freier Aminogruppe gibt es selbst für die Anwendung anderer N-Aminierungsreaktionen, die für die Herstellung von Alkylhydrazinen gut geeignet sind, bisher keine Beispiele (vgl. auch Patentansprüche in [4]!). Über die Chancen einer Umsetzung von Aminosäuren und deren Estern mit Hydroxylamin-0-sulfonsäure wird in der Literatur sogar die Meinung vertreten, daß diese Methode zur Gewinnung von optisch aktiven α -Hydrazinosäuren „völlig unökonomisch“ ist, da ein großer Überschuß der Ausgangsaminosäuren eingesetzt werden muß [1].

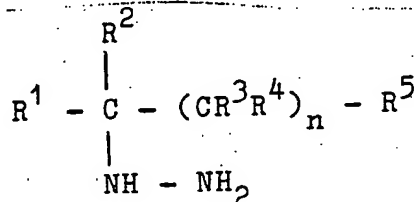
Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, durch ein neuartiges Verfahren zur N-Aminierung von leicht zugänglichen, N-ungeschützten Aminosäurederivaten in rationeller Arbeitsweise Hydrazinocarbonsäuren herzustellen, wobei ein gegebenenfalls vorhandenes Asymmetriezentrum erhalten bleibt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein allgemein anwendbares, technisch einfaches und sicheres Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäuren zu entwickeln, das durch entsprechende Wahl der Reaktionsbedingungen die Nachteile der bisher bekannten Verfahren vermeidet.

Das Ziel wird erreicht durch ein Verfahren zur Herstellung von Hydrazinocarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel



in der bedeuten:

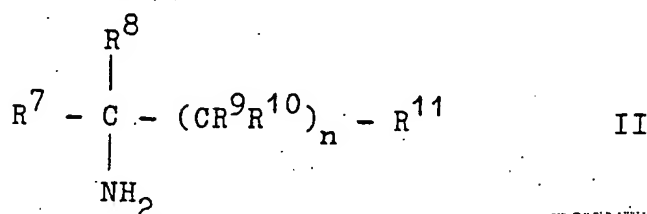
R^1 bis R^4 = H, Alkyl (C_1 bis C_8 , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert), Aryl oder Aralkyl (z. B. Phenyl, Benzyl, auch substituiert, z. B. durch Hydroxy-, Alkoxy-, Acyloxy-, Alkyl-, Alkoxyalkylidenoxy- und Alkylidendioxygruppen, vorzugsweise in 4- oder 3,4-Stellung)

n = 0 (α -Hydrazinocarbonsäurederivate), 1 bis 6

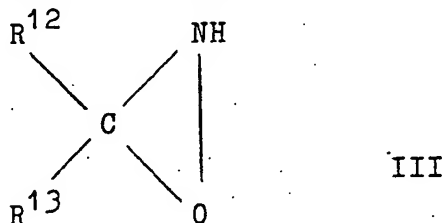
R^5 = COOR^6 , CN, CONH_2

R^6 = H, Alkyl (C_1 bis C_{18} , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert), Aryl oder Aralkyl (gegebenenfalls substituiert)

indem erfindungsgemäß Aminocarbonsäurederivate der allgemeinen Formel



in der R^7 bis R^{10} bzw. R^{11} die für R^1 bis R^4 bzw. R^5 angegebene Bedeutung haben ($\text{R}^{11} \neq \text{COOH}$), aber je nach Aufarbeitungsvariante in ihren funktionellen Gruppen nicht mit diesen identisch sein müssen, mit einem Oxaziridin der allgemeinen Formel



in der bedeuten:

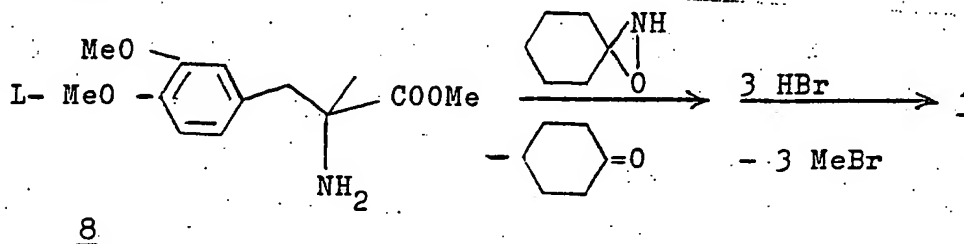
R^{12} und $\text{R}^{13} = \text{H}$, Alkyl (C_1 bis C_{18} , verzweigt oder unverzweigt, gegebenenfalls substituiert oder Glieder eines gemeinsamen Ringes)

in einem Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von -20 bis $+200^\circ\text{C}$ umgesetzt werden. Die Zeit der Umsetzung beträgt bis zu 12 Stunden, vorzugsweise 1 bis 4 Stunden. Als Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise mit Wasser nicht mischbare, z. B. Toluol, Chlorbenzol, Diethylether, Methylenchlorid, in denen die Verbindungen III bereits durch ihren Herstellungsprozeß nach bekannten Methoden [5] in gelöster Form enthalten sind und aus denen sich die Reaktionsprodukte I mit wäßrigen Mineralsäuren, vorzugsweise Halogenwasserstoffsäuren, leicht in salzartiger Form extrahieren lassen.

Infolge der milden Reaktionsbedingungen treten keine störenden Nebenprodukte auf. Die Anteile von III, die nicht in das Reaktionsprodukt I eingehen und vorwiegend die allgemeine Formel $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{CO}$ (R^{12} und R^{13} wie in Formel III) besitzen, verbleiben in der organischen Phase und können wie das Lösungsmittel destillativ aufgearbeitet und wieder zur Erzeugung von III verwendet werden.

Bei der Aufarbeitung der Ansätze sind mehrere Varianten möglich, wobei je nach den angewendeten Bedingungen, z. B. beim Erwärmen der mineralischen Extrakte im Temperaturbereich von 20 bis 160°C , gegebenenfalls unter Anwendung von Druck im Bereich von $0,001$ bis 20 at und gegebenenfalls unter einem Schutzgas, auch Umwandlungen in funktionellen Gruppen der Substituenten R^7 bis R^{11} von II zu R^1 bis R^5 in I, z. B. durch eine als Nebenreaktion ablaufende Hydrolyse, eintreten können, so daß mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens sehr weitgehende Molekültransformationen mit Hilfe weniger technologischer Schritte realisierbar sind.

Zum Beispiel ist es erstmals möglich, aus der leicht zugänglichen, veresterten L- α -Methyl-DOPA-Vorstufe 8 die bereits weiter oben diskutierte Hydrazinocarbonsäure 1 mit Hilfe weniger, einfachster technologischer Operationen in guter Ausbeute und Qualität herzustellen:



Es sind Gesamtausbeuten $8 \rightarrow 1$ von mehr als 60% erreichbar. Die bei den weiter oben erläuterten Verfahren bestehenden Nachteile treten bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht auf, wobei bedeutend weniger Hilfsstoffe und Abprodukte vorkommen.

Aminocarbonsäuren mit underivatisierter Carboxylgruppe sind nach dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht zu Hydrazinocarbonsäuren der allgemeinen Formel I umsetzbar.

Sind im Substituent R^7 der Ausgangsprodukte entsprechend allgemeiner Formel II phenolische Hydroxygruppen enthalten, sollen diese entweder in veresteter oder veretherter Form vorliegen.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Die ausgeführten Verbindungen waren, wenn keine ausführlichen Daten angegeben sind, in ihren Eigenschaften und Spektren identisch mit Präparaten, die nach anderen Verfahren gewonnen wurden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1: L-N-Aminovalin

5,2 g (40 mmol) L-Valinmethylester werden in einer 50 bis 55 mmol 3,3-Pentamethylenoxaziridin enthaltenden toluolischen Lösung, hergestellt nach [5], erwärmt. Der Endpunkt der Reaktion ist erreicht, wenn die Oxydationswirkung der Mischung (Titration des aus Kaliumjodid/Essigsäure freigesetzten Jods mit Thiosulfat) auf einen annähernd konstanten Restwert gesunken ist. Bei 110°C genügen dazu, je nach der Konzentration der Reaktionsmischung, meist 1 bis 4 Stunden. Die abgekühlte Mischung wird mit 6N HCl extrahiert, und die vereinigten Auszüge werden nach 2 Stunden bei 90 bis 95°C unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 95%igen Alkohol aufgenommen. Durch Einstellen des pH-Wertes durch Zugabe von Diethylamin wird das Zielprodukt in kristalliner Form abgeschieden. Ausbeute: 2,9 g (55%).

Schmp. 246°C (zers.).

Beispiel 2: L-N-Aminoallinmethylester (Hydrochlorid) Analog Beispiel 1 ergeben 5,2 g (40 mmol) L-Valinmethylester 4,5 g (62%) des Zielproduktes in sirupartiger Form, wenn ein mit 2N HCl gewonnener wäßriger Auszug der Reaktionsmischung sofort unter vermindertem Druck eingedampft wird. (Saure oder alkalische Verseifung ergibt L-N-Aminovalin).

Beispiel 3: D,L-N-Aminophenylglycin

Analog Beispiel 1 ergeben 6,6 g (40 mmol) D,L-Phenylglycinmethylester 2,4 g (36%) des Zielproduktes.

Schmp. 191 bis 192°C (zers.).

Beispiel 4: D,L-N-Amino-3-phenylalanin

Analog Beispiel 1 ergeben 7,2 g (40 mmol) D,L-3-Phenyl-alanimethylester 3,7 g (51%) des Zielproduktes.

Schmp. 193 bis 194°C (zers.).

Beispiel 5: L-2-Hydrazino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure

Analog Beispiel 1 ergeben 9,6 g (40 mmol) L-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)alaninmethylester 6,5 g (67%) des Zielproduktes.

Beispiel 6: L-2-Hydrazino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure

Analog Beispiel 5 werden nach zweistündigem Erwärmen eines mit insgesamt 100 ml 45%iger HBr gewonnenen Extraktes der Reaktionsmischung auf 110°C oder eines mit 6N HCl gewonnenen Extraktes unter Druck 3,5 g (41%) des Zielproduktes erhalten.

Beispiel 7: L-2-Hydrazino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäuremethylester (Hydrochlorid)

Analog Beispiel 2 ergeben 9,6 g (40 mmol) L-3-(3,4-Dimethoxy)phenylalaninmethylester 7,9 g (68%) des kristallinen Zielproduktes. (Saure oder alkalische Verseifung ergibt L-2-Hydrazino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure, Erwärmen mit 45%iger HBr ergibt L-2-Hydrazino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure.)

Beispiel 8: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäure

Analog Beispiel 1 ergeben 10,3 g (40 mmol) L-2-(3,4-dimethoxybenzyl)alaninmethylester 8,4 g (77%) des Zielproduktes als Monohydrat. Schmp. 179 bis 181°C (zers.).

$[\alpha]_{546}^{20} = -10^{\circ}$ (c = 1, H₂O).

(Erwärmen mit 45%iger HBr ergibt 80% d. Th. L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure.)

Beispiel 9: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure

Analog Beispiel 8 werden nach zweistündigem Erwärmen eines mit 45%iger HBr gewonnenen Extraktes der Reaktionsmischung auf 110°C oder eines mit 6N HCl gewonnenen Extraktes unter Druck 6,1 g (62%) des Zielproduktes als Monohydrat gewonnen. Schmp. 196 bis 198°C.

$[\alpha]_{546}^{20} = -18^{\circ}$ (c = 1, MeOH). Nach Umkristallisation aus Methanol und aus Wasser unter Schutzgas beträgt der Schmelzpunkt 203 bis 206°C (zers.).

Beispiel 10: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäuremethylester (Hydrochlorid)

Analog Beispiel 2 ergeben 10,3 g (mmol) L-2-(3,4-Dimethoxybenzyl)alaninmethylester 10,4 g (85%) des Zielproduktes. Schmp. 206 bis 207°C (zers.) nach Digerieren oder Umfällen mit Hilfe von Alkohol/Ether.

$[\alpha]_{546}^{20} = -7^{\circ}$ (c = 1, MeOH).

Schmp. der D,L-Verbindung 189 bis 190°C (zers.). (Saure oder alkalische Verseifung ergibt 85% d. Th. L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäure. Erwärmen mit 45%iger HB ergibt 80% d. Th. L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure.)

Beispiel 11: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäuremethylester (Hydrochlorid)

Von einer Mischung aus 10,3 g (40 mmol) L-2-(3,4-Dimethoxybenzyl)alaninmethylester und 54 mmol 3,3-Pentamethylenoxaziridin in Toluol werden ca. 80% des Lösungsmittels abdestilliert. Das restliche Lösungsmittel und das sich als Nebenprodukt bildende Cyclohexanon werden nach Zusatz von 30 ml 2N HCl mit Hilfe von Wasserdampf ausgeblasen. Der Rückstand, aus dem bereits beim Abkühlen eine Fraktion des Zielproduktes gewonnen werden kann, ergibt unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, nach Digerieren oder Umfällen mit Hilfe von Alkohol/Ether eine Gesamtausbeute von 9,9 g (81%) des Zielproduktes.

Beispiel 12: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäure

Analog Beispiel 11 wird das restliche Lösungsmittel nach Zusatz von 25 ml 12N HCl mit Hilfe von Wasserdampf ausgeblasen und noch 1,5 Stunden bei 95°C erwärmt. Das Zielprodukt wird wie in Beispiel 1 angegeben aus Ethanol isoliert. Ausbeute: 8,2 g (75%) als Monohydrat.

Schmp. 179 bis 180°C (zers.).

Beispiel 13: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure

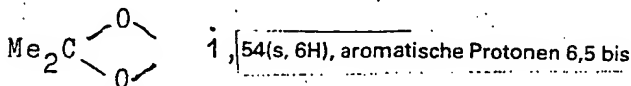
12,4 g (40 mmol) L-2-Amino-2-(3,4-diacetoxybenzyl)propionsäuremethylester (hergestellt analog einer Methode von H. J. Harwood u. a., J. Amer. Chem. Soc. 79 [1957] 4360) ergeben analog Beispiel 1 3,5 g (36%) des Zielproduktes als Monohydrat. Schmp. 198 bis 200°C (zers.).

Beispiel 14: L-2-Hydrazino-2-(3,4-isopropylidendioxybenzyl)propionsäure

10,6g (40 mmol) L-2-Amino-2-(3,4-isopropylidendioxybenzyl)propionsäuremethylester ergeben analog Beispiel 2 und nach alkalischer Verseifung und vorsichtiger Neutralisation der wäßrigen Lösung 5,5g (58%) des Zielproduktes als weiße, kristalline Substanz.

Schmp. 197 bis 198°C (zers.).

¹H-NMR (DMSO-d₆/HMDS): Me 1,05 (s, 3H), CH₂ 2,77 (s, 2H),



6,8 (m, 3H), mit D₂O austauschbare Protonen 5,5 bis 5,6 (bs, 4H)

MS (70 eV): M = 266, Hauptpeaks: 164/164 und 103 (Fragmente der Benzylspaltung), 85 (4-Methyl-1,2-diazetidinon-Fragment).

Beispiel 15: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure

10,6g (40 mmol) L-2-Amino-2-(3,4-isopropylidendioxybenzyl)propionsäuremethylester ergeben analog Beispiel 1 6,7g (69%) des Zielproduktes als Monohydrat.

Schmp. 198 bis 200°C (zers.).

Beispiel 16: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril (Hydrochlorid)

Analog Beispiel 2 ergeben 8,8g (40 mM) L-(+)-2-Amino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril (hergestellt nach einer Methode von M. Hohnjec und M. Japelj, DE-OS 28 12712 vom 30.3. 1978) durch Extraktion der Reaktionsmischung mit 35 ml 1 N Chlorwasserstoffsäure, vorsichtigem Eindampfen des salzsauren Auszuges unter vermindertem Druck und Umfällung des teilkristallinen Abdampfrückstandes mit Hilfe von Isopropanol/Ethansäureethylester/n-Pentan 6,3g (58%) des Zielproduktes in kristalliner Form.

Schmp. 106 bis 109°C (zers.).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 80 MHz):

Me 1,46 (s, 3H), CH₂ 3,16 (AB, 2H), MeO 3,75 (s, 6H), aromatische Protonen 6,8 bis 7,0 (m, 3H)

(Vorsichtige Verseifung mit 45 bis 47% Chlorwasserstoffsäure bei -5 bis 0°C während 15 Stunden ergibt 72% d. Th. L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäureamid-Hydrochlorid.)

Beispiel 17: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäureamid (Hydrochlorid)

Analog Beispiel 2 ergeben 9,5g (40 mM) L-2-Amino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäureamid 7,5g (64,7%) des Zielproduktes in Form des hygroskopischen Hydrochlorids.

Schmp. 104 bis 106°C nach Umfällung mit Hilfe von Isopropanol/Pentan.

[α]_D²⁵ = -95°C (c = 0,5, Methanol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 80 MHz):

Me 1,32 (s, 3H), CH₂ 2,92 (m, 2H), MeO 3,73 (s, 6H), aromatische Protonen 6,7 bis 6,9 (m, 3H)

(Saure oder alkalische Verseifung ergibt 92% d. Th. L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäure. Erwärmen mit 47%iger Bromwasserstoffsäure ergibt 78% d. Th. L-2-Hydrazino-2-(3,4-dihydroxybenzyl)propionsäure.)

Beispiel 18: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure

10,3g (40 mmol) L-2-Amino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)propionsäuremethylester werden mit einer toluolischen Lösung von 48 mmol 3-Phenol-oxaziridin (hergestellt analog einer Methode von E. Schmitz u. a., Liebigs Ann. Chem. 702 [1967] 131) 3 Stunden auf 75°C und 1 Stunde auf 110°C erwärmt.

Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit 100 ml 6 N HCl extrahiert. Die vereinigten salzsauren Auszüge werden 4 Stunden auf 95°C erhitzt und anschließend unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand wird mit 90 ml 95%igem Ethanol aufgenommen und aus dieser Lösung durch Einstellen des pH-Wertes mit Diethylamin auf 6,4 das Zielprodukt in Form seines Monohydrates abgeschieden.

Ausbeute: 7,2g (66%)

Schmp. 179 bis 180°C (zers.)

[α]_D²⁰ = -10°C (C = 1, H₂O)

Beispiel 19: L-2-Hydrazino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäuremethylester (Hydrochlorid)

10,3g (40 mmol) L-2-(3,4-dimethoxybenzyl)alaninmethylester werden mit einer toluolischen Lösung von 60 mmol 3-Methyl-3-ethyloxaziridin (hergestellt analog einer Methode von E. Schmitz u. a., Chem. Ber. 97 [1964], 2521) während 6 Stunden am Rückfluß erhitzt.

Anschließend extrahiert man die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung mit 25 ml 2 N HCl und dampft die vereinigten salzsauren Extrakte sofort unter vermindertem Druck ein.

Der so gewonnene Rückstand wird mit 10 ml absolutem Ethanol digeriert und mit Hilfe von Methanol u. Diethylester umgefällt. Man erhält 8,3g (68%) des Zielproduktes.

Schmp. 203 bis 205°C.

[α]_D²⁰ = -7°C (C = 1, MeOH)

Nach der im Beispiel beschriebenen Arbeitsweise erhält man unter Verwendung äquivalenter Mengen der nachstehend aufgeführten Verbindungen III an Stelle des 3-Methyl-3-ethyloxaziridin das gleiche Zielprodukt in folgenden Ausbeuten:

| | |
|-------------------------------|------|
| 3,3-Dimethyl-oxaziridin: | 57 % |
| 3-Methyl-3-propyl-oxaziridin: | 48 % |
| 3-Methyl-3-pentyl-oxaziridin: | 52 % |

Die angewandten Oxaziridine wurden analog der in o. g. Literatur beschriebenen Methode unter Austausch des Lösungsmittels Diethylether gegen Toluol aus Aceton (18%), Pentanon-(2) (12%) bzw. Heptanon-(2) (20%) dargestellt.

CERTIFICATION OF TRANSLATION

The undersigned, Mark Cella Trousdale, whose address is 1055 Oakland Ave., Menlo Park, CA 94025-2205 U.S.A., declares and states as follows:

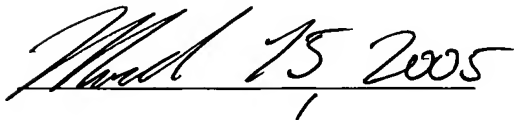
I am well acquainted with the English and German languages; I have in the past translated numerous German documents of legal and/or technical content into English.

I have been requested to translate a German document identified as **German Patent DD 240 818 A3 Abstract, filed February 10, 1981, and entitled "METHOD FOR PRODUCING HYDRAZINOCARBON ACID DERIVATIVES THROUGH N AMINIZATION OF AMINO ACID DERIVATIVES."**

To a copy of this German document I therefore attach the English translation and my Certification of Translation.

I hereby certify that the English translation of the above cited German document identified as **German Patent DD 240 818 A3 Abstract, filed February 10, 1981, and entitled "METHOD FOR PRODUCING HYDRAZINOCARBON ACID DERIVATIVES THROUGH N AMINIZATION OF AMINO ACID DERIVATIVES"** is, to the best of my knowledge and ability, an accurate translation.

And I declare further that all statements made herein of my own knowledge are true, that all statements made on information and belief are believed to be true, and that these statements and the like are punishable by fine and imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code.



Date



Mark Cella Trousdale

Patent DD 240 818 A3 Abstract

The invention comprises a method for producing hydrazinocarbon acid derivatives through N aminization of aminocarbon acid derivatives. The goal of the invention is to efficiently produce hydrazinocarbon acid by a novel method of N aminization of easily accessible amino acid derivatives exposed to N, whereby an existent asymmetry center is retained, if necessary. The hydrazinocarbon acid derivatives of the general formula I (in which R^1 through $R^4 = H$, alkyl, aryl or aralkyl; $n = 0.1$ through 6; $R^5 = COOR^6$, CN, $CONH_2$; $R^6 = H$, alkyl, aryl or aralkyl) are produced by the intended products I being extracted in soluble saline form, using aqueous mineral acids, from reaction compounds resulting from the reaction of an amino acid derivative of the general formula II and an oxazidine of the general formula III in a solvent at temperatures of -20 to $+200^\circ C$, and [the hydrazinocarbon acid derivatives] are materially isolated through removal of water and superfluous mineral acid and/or by employing a particular pH range. The invention is applicable in the chemical-pharmaceutical industry.

CERTIFICATION OF TRANSLATION

The undersigned, Mark Cella Trousdale, whose address is 1055 Oakland Ave., Menlo Park, CA 94025-2205 U.S.A., declares and states as follows:

I am well acquainted with the English and German languages; I have in the past translated numerous German documents of legal and/or technical content into English.

I have been requested to translate a German document identified as **German Patent DD 240 818 A3 Example 14, filed February 10, 1981, and entitled "METHOD FOR PRODUCING HYDRAZINOCARBON ACID DERIVATIVES THROUGH N AMINIZATION OF AMINO ACID DERIVATIVES."**

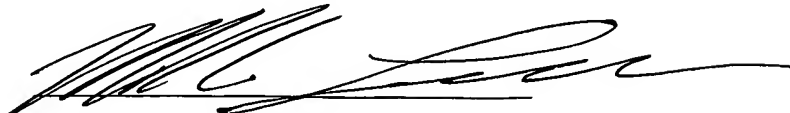
To a copy of this German document I therefore attach the English translation and my Certification of Translation.

I hereby certify that the English translation of the above cited German document identified as **German Patent DD 240 818 A3 Example 14, filed February 10, 1981, and entitled "METHOD FOR PRODUCING HYDRAZINOCARBON ACID DERIVATIVES THROUGH N AMINIZATION OF AMINO ACID DERIVATIVES"** is, to the best of my knowledge and ability, an accurate translation.

And I declare further that all statements made herein of my own knowledge are true, that all statements made on information and belief are believed to be true, and that these statements and the like are punishable by fine and imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code.

March 15, 2005

Date



Mark Cella Trousdale

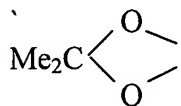
[DD 240 818 A3]

Example 14: L-2-hydrazino-2-(3,4-isopropylidene-dioxybenzyl)propionic acid

10.6 g (40 mmol) of L-2-amino-2-(3,4-isopropylidene-dioxybenzyl)propionic acid methyl ester, resulting from the method of example 2, result in 5.5 g (58%) of the target product as a white, crystalline substance following alkaline saponification and careful neutralization of the aqueous solution.

Melting point: 197 to 198°C (pyrolysis).

¹H-NMR (DMSO-d₆/HMDS): Me 1.05 (s, 3H), CH₂ 2.77 (s, 2H),

 1.54 (s, 6H), aromatic protons 6.5 through

6.8 (m, 3H), with D₂O exchangeable protons 5.5 through 5.6 (bs, 4H)

MS (70 eV): M = 266, high peaks: 164/164 and 103 (fragments of the benzyl decomposition), 85 (4-methyl-1,2-diazetidinone fragment).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.